



## Mediciners effekt på salivkörtlarna

Wolff, Andy; Joshi, Revan Kumar; Ekström, Jörgen; Aframian, Doron; Pedersen, Anne Marie Lynge; Proctor, Gordon; Narayana, Nagamani; Villa, Alessandro; Sia, Ying Wai; Aliko, Ardita; McGowan, Richard; Kerr, Alexander Ross; Jensen, Siri Beier; Vissink, Arjan; Dawes, Colin

*Published in:*  
Tandlaekartidningen

*Publication date:*  
2018

*Document version*  
Også kaldet Forlagets PDF

*Citation for published version (APA):*  
Wolff, A., Joshi, R. K., Ekström, J., Aframian, D., Pedersen, A. M. L., Proctor, G., Narayana, N., Villa, A., Sia, Y. W., Aliko, A., McGowan, R., Kerr, A. R., Jensen, S. B., Vissink, A., & Dawes, C. (2018). Mediciners effekt på salivkörtlarna. *Tandlaekartidningen*, 2018(2), 56-75.



Systematisk översikt. Godkänd för publicering den 12 december 2017.  
Artikeln är översatt från danska av Cecilia Hallström, Köpenhamn, Danmark.

# Medicinens effekt på salivkörtlarna



## Författare

**Andy Wolff**, DMD, Tel-Aviv Sourasky Medical Center; Saliwell Ltd, Israel.

**Revan Kumar Joshi**, DDS, Teaching Faculty, Dep of Oral Medicine & Radiology, DAPMRV Dental College, Bangalore, Indien.

**Jörgen Ekström**, prof, PhD, Sektionen för farmakologi, Inst f neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, Sverige.

**Doron Aframian**, prof, The Hebrew University, Jerusalem, Israel.

**Anne Marie Lynge Pedersen** (bild), associate prof, PhD, Dep of Odontology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Danmark.  
E-post: [amlp@sund.ku.dk](mailto:amlp@sund.ku.dk)



**En omfattande lista över läkemedel som har en dokumenterad påverkan på salivkörtlarsfunktioner och/eller associerade symtom har sammanställts. Listan kan vara till nytta för kliniker när de utreder patienter som klagar över muntorrhet i samband med medicinsk behandling. Listan kan också användas för att förutse orala biverkningar, vilket i sin tur kan leda kliniker till att överväga alternativ till den påtänkta behandlingen.**

De senaste decennierna har den ökande livslängden, en allt större grupp av äldre i befolkningen och behovet av polyfarmaci som följer därav tilldragit sig stor uppmärksamhet. The World Health Statistics, som offentliggörs på WHO:s hemsida, uppgav 2014 att den förväntade livslängden i medlemsländerna var 55–87 år och att den steg hastigt även i de fattigaste länderna. Dessvärre innebär längre livslängd också en mängd hälsoproblem, vilket leder till ett ökat behov av medicinering.

Läkemedel som används för att behandla olika sjukdomar kan också orsaka biverkningar, såsom symtom i munhålan som en följd av påverkan på salivkörtlarna. Om vi bortser från läkemedel som används för att behandla salivkörtelsjukdomar, kan läkemedel ha följande biverkningar: salivkörteldysfunktion (SGD), antingen hypofunktion (SGH) eller objektivt påvisad hypersalivation, xerostomi (den subjektiva upplevelsen av muntorrhet) eller subjektiv hypersalivation (upplevelsen av att ha för mycket saliv). Medicininducerad SGH och objektiv hypersalivation faller båda under den gemensamma beteckningen medicininducerad salivkörteldysfunktion (MISGD). Bland de biverkningar som kan associeras med dessa tillstånd, i synnerhet SGH, kan nämnas karies, dysgeusi (förändring av smakuppfattning), slemhinneömheter och oral candidos.

Bland de kliniska riktlinjerna för ordination av läkemedel redogör endast ett fåtal för biverkningar på salivkörtlarna. De flesta rapporter i detta sammanhang är antingen producentkompendier, narrativa översikter eller fallserier [1–10]. Fram tills nu har det saknats en systematisk evidensbaserad lista som redogör för de läkemedel som objektivt kan associeras med medicininducerad salivkörteldysfunktion (MISGD), xerostomi eller subjektiv hypersalivation. MISGD-gruppen under World Workshop on Oral Medicine VI (WWOM VI) har därför haft som sitt syfte att gå igenom den relevanta litteraturen på området och med hög evidensgrad som grund ta fram en lista över läkemedel och dess objektiva effekter på salivkörtelns funktion.

## RESULTAT

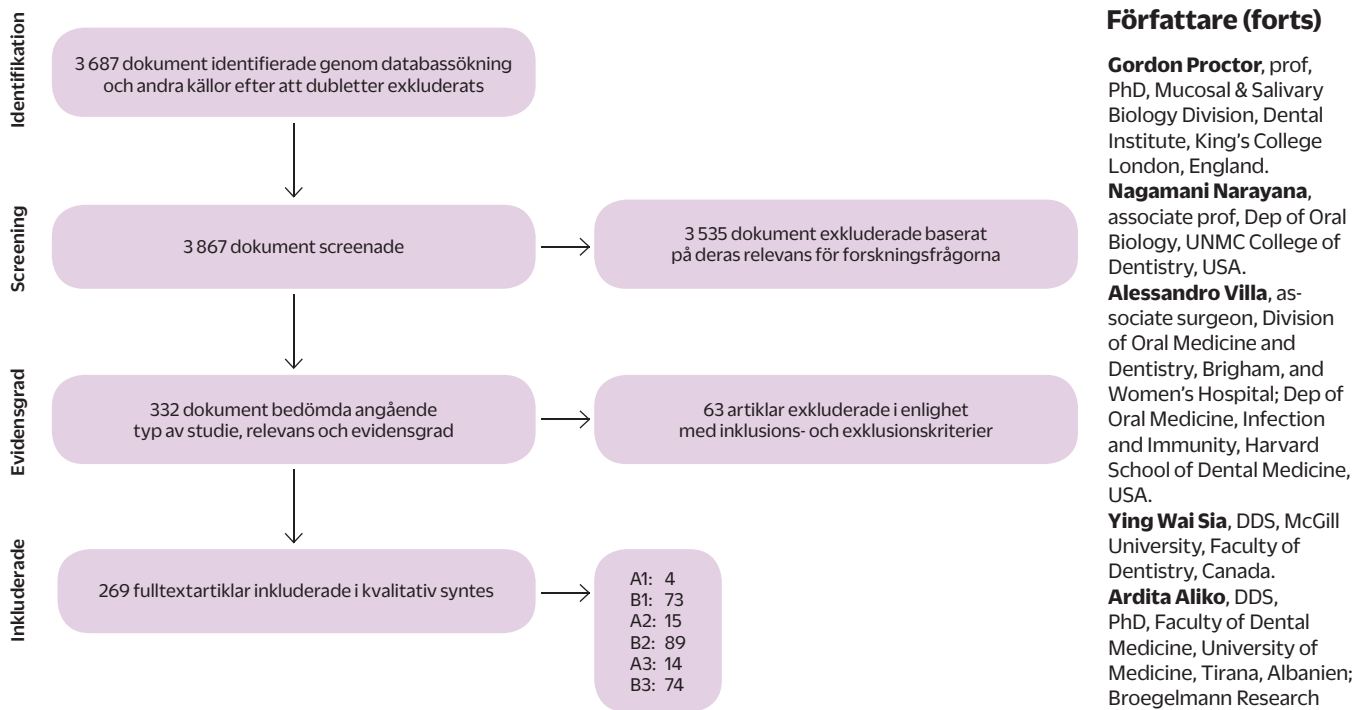
Ett flödesschema som visar urvalsprocessen av artiklar ses i figur 1.

## ATC:s klassifikation av läkemedel (tabell 1)

The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD) är ett system för klassifikation av läkemedel framtaget av WHO's Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Under detta klassifikationssystem delas läkemedel in i olika grupper baserat på de organ eller organsystem som

## Förkortningar

ATC-systemet = Anatomical Chemical Classification System  
DDD = Definierad Daglig Dos  
SGD = Salivkörteldysfunktion  
SGH = Salivkörtelhypofunktion  
MISGD = Medicininducerad salivkörteldysfunktion



Figur 1. Urvalsprocess för artiklar.

de verkar på samt dess kemiska, farmakologiska och terapeutiska egenskaper. Systemet klassificerar läkemedel på fem olika nivåer, och det är detta system som vi har använt oss av i denna studie. Den första nivån innehåller 14 huvudgrupper baserade på det anatomiska område som läkemedlet verkar på, den andra nivån anger terapeutiska undergrupper medan den tredje och fjärde nivån framför allt innehåller farmakologiska och kemiska undergrupper och den femte nivån baseras på den kemiska substansen.

Bland de 14 grupperna på den första nivån fann vi nio grupper som med hög eller moderat evidensgrad var associerade med salivkörteldysfunktion (SGD), xerostomi eller subjektiv hypersalivation. Dessa nio grupper var matsmältning och ämnesomsättning, det kardiovaskulära systemet, det urogenitala systemet och könshormoner, infektionssjukdomar, tumörer och rubbningar i immunsystemet, rörelseapparaten, nervsystemet, respirationssystemet samt ögon och öron. Av de 94 undergrupperna på den andra nivån var det 26 stycken som innehöll preparat som associeras med SGD och 22 av dessa hade hög evidensgrad. Det gällde i huvudsak läkemedel mot funktionella gastrointestinala störningar, antiemetika, produkter mot fetma, antihypertensiva medel, diuretika, betablockerare, kalciumantagonister,

urologiska medel, antineoplastiska medel, muskelrelaxantia, medel för behandling av skelettsjukdomar, analgetika, antiepileptika, läkemedel mot Parkinson, psykoleptika, psykoanaleptika, annan neurologi, antimuskariska läkemedel mot obstruktiva luftvägssjukdomar, antihistaminer för systemiskt bruk samt medel mot ögonsjukdomar. Den tredje nivån finns inte representerad i tabell 1 då den skulle tillföra mycket lite extrainformation. Av de 882 undergrupperna på den fjärde nivån i ATC/DDD-systemet var 64 läkemedelsgrupper associerade med SGD, 37 av dessa med hög evidensstyrka. På den femte nivån var 106 av de 4 679 nämnda ämnena associerade med SGD med hög eller moderat evidensgrad, 56 av dessa med hög evidensgrad (se tabell 2\*).

#### Läkemedel med hög evidensgrad (tabell 2\*)

56 läkemedel hade hög evidensstyrka för påverkan på salivkörtelns funktion. Dessa läkemedel kunde kategoriseras under följande åtta av tio anatomiska huvudgrupper (första nivån i ATC-systemet): matsmältningsorgan och ämnesomsättning (A), hjärta och kretslopp (C), urin- och könsorgan samt könshormoner (G), tumörer och rubbningar i immunsystemet (L), rörelseapparaten (M), nervsystemet (N), andningsorganen (R) och ögon och öron (S). I ATC-systemet tillhör mer

#### Författare (forts)

**Gordon Proctor**, prof, PhD, Mucosal & Salivary Biology Division, Dental Institute, King's College London, England.

**Nagamani Narayana**, associate prof, Dep of Oral Biology, UNMC College of Dentistry, USA.

**Alessandro Villa**, associate surgeon, Division of Oral Medicine and Dentistry, Brigham, and Women's Hospital; Dep of Oral Medicine, Infection and Immunity, Harvard School of Dental Medicine, USA.

**Ying Wai Sia**, DDS, McGill University, Faculty of Dentistry, Canada.

**Ardita Aliko**, DDS, PhD, Faculty of Dental Medicine, University of Medicine, Tirana, Albanien; Broegelmann Research Laboratory, Dep of Clinical Science, University of Bergen, Bergen, Norge.

**Richard McGowan**, associate curator, MLS, New York University, USA.

**Ross Kerr**, clinical associate prof, New York University, USA.

**Siri Beier Jensen**, associate professor, PhD, Dep of Odontology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Danmark; Dep of Dentistry and Oral Health, Aarhus University, Danmark.

**Arjan Vissink**, prof, PhD, Dep of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Groningen and University Medical Center Groningen, Groningen, Holland.

**Colin Dawes**, prof emeritus, MSc, Dep of Oral Biology, University of Manitoba, Canada.

\*Tabellerna 2, 3 och 4 återfinns i slutet av denna artikel.



**Tabell 1.** ATC-klassifikation av läkemedel. Läkemedel som med hög eller moderat evidensgrad har rapporterats förorsaka xerostomi, salivkörtelhypofunktion eller hypersalivation indelade i nivåer i enlighet med ATC.

Första nivå, anatomisk huvudgrupp	Andra nivå, terapeutisk undergrupp	Fjärde nivå, kemisk undergrupp	Femte nivå, kemisk substans	ATC-kod
Matsmältningsorgan och ämnesomsättning	medel mot funktionella gastrointestinala tillstånd	syntetiska antikolinergika, kvartära ammoniumföreningar	propantelin	A03AB05
		belladonnaalkaloider, tertiär aminogrupp	atropin	A03BA01
			hyoscyamin	A03BA03
	antiemetika och medel mot illamående	belladonnaalkaloider, semisyntetiska, kvartära ammoniumföreningar	butylskopolamin/hyoscin	A03BB01
		övriga antiemetika	skopolamin/hyoscin	A04AD01
	antiobesitas-preparat, exklusive kostprodukter	centralt verkande antiobesitasmedel	fentermin	A08AA01
			dexfenfluramin	A08AA04
			sibutramin	A08AA10
		antiobesitasmedel, perifert verkande	orlistat	A08AB01
		serotonin-noradrenalin-dopamin återupptagshämmare	tesofensin	ND
Hjärta och kretslopp	medel vid hjärtsjukdomar	antiarytmika, klass Ib	mexiletin	C01BB02
	antihypertensiva medel	metyldopa	metyldopa	C02AB01
		imidazolinreceptoragonister	klonidin	C02AC01
	diuretika	tiazider	bendroflumetiazid	C03AA01
		sulfonamidderivat	furosemid	C03CA01
		vasopressinantagonister	tolvaptan	C03XA01
	beta-receptorblockerande medel	beta-receptorblockerare, icke-selektiva	timolol	C07AA06
			metoprolol	C07AB02
		beta-receptorblockerare, selektiva	atenolol	C07AB03
	kalciumantagonister	dihydropyridinderivat	isradipin	C08CA03
		fenylalkylaminderivat	verapamil	C08DA01
	medel som påverkar renin-angiotensin-systemet	ACE-hämmare	enalapril	C09AA02
			lisinopril	C09AA03
Urin- och könsorgan samt könshormoner	urologiska medel	läkemedel vid frekvent urinering och inkontinens	oxibutynin	G04BD04
			propiverin	G04BD06
			tolterodin	G04BD07
			solifenazin	G04BD08
			tropium	G04BD09
			darifenacin	G04BD10
			fesoterodin	G04BD11
			imidafenacin	ND
		alfa-1-receptorblockerande medel	alfuzosin	G04CA01
			terazosin	G04CA03
	Antiinfektiva medel för systemiskt bruk	proteashämmare	saquinavir	J05AE01
		nukleosid- och nukleotidanaloger	didanosin	J05AF02
			lamivudin	J05AF05
		icke-nukleosid omvänd transkriptas-hämmare	nevirapin	J05AG01
			etravirin	J05AG04





Första nivå, anatomisk huvudgrupp	Andra nivå, terapeutisk undergrupp	Fjärde nivå, kemisk undergrupp	Femte nivå, kemisk substans	ATC-kod
Antiinfektiva medel för systemiskt bruk	virushämmande medel för systemiskt bruk	övriga virushämmande medel	raltegravir	J05AX08
			maravirok	J05AX09
Antineoplastiska och immunmodulerande medel	antineoplastiska medel	monoklonala antikroppar	bevacizumab	L01XC07
Rörelseapparaten	muskelavslappnande medel	övriga centralverkande medel	baklofen	M03BX01
			tizanidin	M03BX02
			cyclobenzaprin	M03BX08
	medel för behandling av skelettsjukdomar	bisfosfonater	alendronsyra	M05BA04
Nervsystemet	anestetika	opioidanestetika	fentanyl	N01AH01
	analgetika	naturliga opiumalkaloider	morfin	N02AA01
			dihydrokodein	N02AA08
		fenylpiperidinderivat	fentanyl	N02AB03
		oripavinderivat	buprenorfin	N02AE01
		morfindervivat	butorfanol	N02AF01
		övriga opioider	tramadol	N02AX02
			tapentadol	N02AX06
		övriga migränmedel	klonidin	N02CX02
	antiepileptika	fettsyraderivat	natrium valproat/ valproinsyra	N03AG01
		övriga antiepileptika	gabapentin	N03AX12
			pregabalin	N03AX16
	medel vid Parkinson	dopaminagonister	rotigotin	N04BC09
	neuroleptika	fentiazinderivat med dimetylaminkedja	klorpromazin	N05AA01
		fentiazinderivat med piperazinring	perfenazin	N05AB03
		butyrofenonderivat	haloperidol	N05AD01
		indolderivat	sertindol	N05AE03
			ziprasidon	N05AE04
			lurasidon	N05AE05
		diazepiner, oxazepiner, thiazepiner och oxepiner	loxapin	N05AH01
			klozapin	N05AH02
			olanzapin	N05AH03
			quetiapin	N05AH04
			asenapin	N05AH05
		bensamider	amisulprid	N05AL05
		litium	litium	N05AN01
		övriga neuroleptika	risperidon	N05AX08
			aripiprazol	N05AX12
			paliperidon	N05AX13
		bensodiazepinderivat (anxiolytika)	clobazam	N05BA09





Första nivå, anatomisk huvudgrupp	Andra nivå, terapeutisk undergrupp	Fjärde nivå, kemisk undergrupp	Femte nivå, kemisk substans	ATC-kod
→ Nervsystemet	neuroleptika	benzodiazepine-besläktade läkemedel	zolpidem	N05CF02
			eszopiklon	N05CF04
			zopiklon	N05CF01
		övriga hypnotika och sedativa	skopolamin/hyoscin	N05CM05
			dexmedetomidin	N05CM18
	psykoanaleptika	icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare	desipramin	N06AA01
			imipramin	N06AA02
			amitriptylin	N06AA09
			nortriptylin	N06AA10
			doxepin	N06AA12
			dosulepin	N06AA16
		selektiva serotoninåterupptagshämmare	fluoxetin	N06AB03
			citalopram	N06AB04
			paroxetin	N06AB05
			sertralin	N06AB06
			escitalopram	N06AB10
		övriga antidepressiva medel	bupropion	N06AX12
			venlafaxin	N06AX16
			reboxetin	N06AX18
			duloxetin	N06AX21
			desvenlafaxin	N06AX23
			vortioxetin	N06AX26
		centralverkande sympatometika	metylfenidat	N06BA04
			dexmetylfenidat	N06BA11
			lisdexamfetamin	N06BA12
	övriga medel med verkan på nervsystemet	läkemedel vid nikotinberoende	nikotin	N07BA01
		läkemedel vid alkoholberoende	naltrexon	N07BB04
		läkemedel vid behandling mot opioidberoende	buprenorfin	N07BC01
	ND	ND	dimebon	ND
			tesofensin	ND
Andningsorganen	medel vid nässjukdomar	antiallergika, exklusive kortikosteroider	azelastin	R01AC03
	medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar	antikolinergika	tiotropiumbromid	R03BB04
	antihistaminer för systemiskt bruk	aminoalkyletrar	doxylamine	R06AA09
		piperazinderivat	cetirizine	R06AE07
			levocetirizin	R06AE09
		övriga antihistaminer för systemiskt bruk	ebastin	R06AX22
			desloratadin	R06AX27
Ögon och öron	medel vid ögonsjukdomar	sympatomimetika vid glaukom	brimonidin	S01EA05
		antikolinergika	atropin	S01FA01
		övriga antiallergika	azelastin	S01GX07

Fet stil indikerar högre evidensgrad; ND = inte bestämt; ACE = angiotensin-konverterande enzym

## ”Saliven spelar en nyckelroll i upprätthållandet av munhålets funktioner och hälsotillstånd.”

än hälften av huvudgruppen nervsystemet och de som citeras mest frekvent i litteraturen är oxybutynin (21 artiklar), tolterodin (19 artiklar), duloxetine (19 artiklar), quetiapin (14 artiklar), bupropion (12 artiklar), olanzapin (11 artiklar), solifenacin (11 artiklar), klopazin (9 artiklar), fluoxetin (9 artiklar) och venlafaxin (8 artiklar).

Oxybutynin, tolterodin och solifenacin är urologiska preparat medan de övriga tillhör gruppen nervsystemet. Samtliga preparat på denna lista, med undantag av alendronat, bendroflumetiazid och klonidin, uppges förorsaka xerostomi medan salivkörtelhypofunktion (SGH) är dokumenterad (med sialometri) för alendronat, amitriptylin, atropin, bendroflumetiazid, klonidin, fluoxetin, furosemid, oxybutynin, paroxetin, propiverin, skopolamin, sertralin, solifenacin och tolterodin. Hypersalivation registrerades som en objektivt konstaterad biverkan av klopazin, olanzapin och venlafaxin och som ett symptom vid bruk av quetiapin och risperidon. Den tveeggade effekten (muntorrhet och hypersalivation) av klopazin finns närmare beskriven i djurexperimentella studier [63, 120]. Dysgeusi (förändring av smakuppfattning) rapporterades efter förtäring av amitriptylin, bevacizumab, buprenorfin, fluoxetin, loxapin, quetiapin och sertralin. Karies associerades med klorpromazin och litium, oral candidos associerades med olanzapin medan en brännande känsla i munnen associerades med amitriptylin (inte omnämnt i tabell 2). De olika läkemedlens egenskaper som redovisas i kolonn 3 i tabell 2 och tabell 3\* är i huvudsak hämtade från läroboken Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12 ed [202].

### Läkemedel med moderat evidensstyrka (tabell 3\*)

50 läkemedel hade moderat evidensgrad för påverkan på salivkörtlarna. Dessa läkemedel tillhörde de följande sju utav de tio anatomiska huvudgrupperna (första nivån i ATC-systemet): matsmältningsorgan och ämnesomsättning, hjärta och kretslopp, urin- och könsorgan samt könshormoner, antiinfektionsmedel för systemiskt bruk, nervsystemet och andningsorganen. Läkemedel som föll under ATC-kategorin ”nervsystemet” var också de mest citerade i tabell 3. Xerostomi är en biverkan av samtliga preparat i tabell 3 med undantag för klobazam, medan salivkörtelhypofunktion rapporterades vid användande av darifenacin och metoprolol. Enalapril, haloperidol och metyldopa associerades med en subjektiv känsla av hypersalivation. Objektivt konstaterad hypersalivation återfanns endast vid bruk av clobazam. Tre läkemedel (azelastin, enalapril och fluvoxamin) associerades med dys-

geusi och ett preparat (haloperidol) associerades med karies (inte nämnt i tabell 3).

### Läkemedel med svag evidensstyrka (tabell 4\*)

Totalt knöts 48 läkemedel till en rad orala biverkningar, såsom xerostomi, salivkörtelhypofunktion, hypersalivation, brännande känsla, dysgeusi och karies.

### DISKUSSION

Saliven spelar en nyckelroll i upprätthållandet av munhålets funktioner och hälsotillstånd. Salivens funktioner innefattar bland annat

1. upprätthållande av en fuktig munslemhinna
2. att genom mucinnehållet ha en smörjande verkan på mun och svalg
3. att bidra till smakupplevelsen genom att verka som lösningsmedel för smakämnen
4. nedbrytning av stärkelse med hjälp av amylas
5. att med hjälp av bikarbonat agera som en buffert mot syra i mun och matstrupe
6. att skydda tänderna mot syror genom övermättning av tandmineral och genom pellikelbildning
7. förändringar i det orala mikrobiomet med hjälp av antimikrobiella komponenter som skyddar emot bakterier, virus och svamp
8. att främja sårsläkning i munhålan [272].

Läkemedel kan påverka det centrala nervsystemet (CNS) och/eller salivkörtlars neuro-effektor region, vilket kan förklara den patogena effekten vid MISDG. De utsöndrande cellerna är försedda med muskarina M1- och M3-receptorer,  $\alpha_1$ - och  $\beta$ -adrenerga receptorer samt peptiderga receptorer, som är involverade i salivsekretionen [273]. Det är därför fullt förståeligt att läkemedel som har en antagonistisk verkan på autonoma receptorer, men som används för att behandla dysfunktioner på olika ställen inom autonoma nervsystemets sfär, orsakar salivkörteldysfunktion och muntorrhet. I några fall är dock orsaken till muntorrheten mindre uppenbar, till exempel vid bruk av bisfosfonatpreparatet alendronat, vilket tycks reducera den ostimulerade salivsekretionen [13].

Det är välkänt att antimuskarina läkemedel framkallar muntorrhet genom att hämma det parasympatiska (kolinerga) nervsystemet och hindra aktivering av utsöndrande celler; men förvånande nog finns det endast ett fåtal studier som direkt fokuserar på salivsekretion i samband med det klassiska antimuskarina ämnet atropin. I gengäld har det genomförts ett stort antal djurexperimentella studier från salivkörtelfysiologins barndom på 1870-talet fram tills i dag.

Både antalet patienter som upplever biverk-

\*Tabellerna 2, 3 och 4 återfinns i slutet av denna artikel.







ningar av ett givet läkemedel och hur allvarliga dessa biverkningar är beror på dosen, men vi har valt att inte diskutera detta förhållande närmare i denna studie. Brist på saliv medför ofta en känsla av muntorrhet (xerostomi). En studie har visat på ett samband mellan incidensen av xerostomi och antalet läkemedel som ordinerar samt läkemedlens dos [274]. Samma studie diskuterade också sekundära effekter av MISGD i relation till uppkomsten av karies och slemhinneförändringar.

Vid behandling av MISGD har många valt att pröva sig fram med olika metoder, exempelvis intraoral lokal behandling med till exempel malinsyrasprej (äppelsyra), sockerfritt tuggummi eller godis, saliversättningsmedel och alkoholfria munsköljningsvätskor med avsikt att smörja eller fukta munslemhinnan.

Parasympatomimetika, som pilokarpin och cevimeline, och också antikolinesteraser, som reducerar metabolismhastigheten av acetylkinin, har använts som systemiska salivstimulerande medel. Dessa läkemedel ökar salivsekretionen signifikant, men dess övriga biverkningar är så omfattande att de sällan används för att behandla patienter med MISGD. Lokal applikation av dessa medel på det orala epitelet med avsikt att aktivera de underliggande små salivkörtlarna kan emellertid vara en möjlighet. Det är också viktigt att säkra salivkörtelnas funktionsduglighet innan läkemedlen administreras. Nyare behandlingsmetoder innehåller elektrostimulans av salivkörtlars parasympatiska innervation. Bland övriga strategier för hantering av MISGD kan nämnas en reduktion i antal eller dos av de läkemedel som patienten tar eller ett byte till andra preparat med färre angivna biverkningar, om möjligt. Kunskapen om detta viktiga ämne är begränsad, men när det finns behov av tandvård är det för patientens bästa om kommunikationen mellan tandläkaren (som ska hantera biverkningarna) och läkaren som ordinerar läkemedlet är god [275].

Syftet med denna artikel var att utarbeta en evidensbaserad förteckning över olika läkemedels påverkan på salivkörtelnas funktion med utgångspunkt i den aktuella vetenskapliga litteraturen. En omfattande sökning efter litteratur relaterad till MISGD följdes av en tämligen tidskrävande och noggrann detaljanalys av artiklarna. Trots detta är det tänkbart att ett fåtal läkemedel missades och därför är det möjligt att listorna i tabell 2 och

tabell 3 inte är heltäckande. Det lades stor vikt vid utvärdering av varje enskild artikels evidensgrad och relevans, vilket innebär att antalet läkemedel som med hög eller moderat evidensstyrka associeras med SGD och xerostomi är lägre än i tidigare publicerade listor [1–6, 9]. Det är också möjligt att några artiklar förbisågs på grund av att författarna endast har nämnt biverkningar från salivkörtlarna i en biverkningstabell och att denna information inte fångades upp under vår sökningsprocess. Man bör också notera att vår undersökning inte inkluderar läkemedel som innehåller mer än en aktiv substans; men vilken som helst av substanserna i listorna kan orsaka biverkningar på salivkörtlarna om de ingår i ett kombinationspreparat. Det är därför viktigt att påpeka att vissa ämnen som i sig själva inte rapporterats ge biverkningar, kan – då de ges i kombinationer – medföra sådana. Slutligen måste det också nämnas att det är möjligt att för vissa läkemedel är dess salivkörtelbiverkningar inte publicerade i referentgranskade tidskrifter utan endast i producentens produktinformation.

Studien tyder på att läkemedel som ordinerar mot tillstånd i hela kroppen kan ha som biverkning en påverkan på salivsekretionen. På de högre nivåerna i klassifikationssystemet tycks analysen ge mer specifika detaljer om läkemedlen och dess effekter som leder till SGD och xerostomi. Det är således möjligt att utifrån listan finna ett alternativt läkemedel med liknande effekt på det önskade systemet men med färre biverkningar på salivkörteln. Det är dock möjligt att andra substanser på samma nivå, i synnerhet på den fjärde nivån i ATC/DDD-klassifikationen, kan ha liknande effekter på salivkörteln som den substans man önskar att ersätta.

Det finns endast ett fåtal studier som har använt objektiva mätningar av salivutsöndringshastigheten i samband med rapportering av läkemedelsbiverkningar [13, 48], och ännu färre tycks ha korrelerat resultaten av dessa objektiva mätningar med patienternas subjektiva upplevelser. Det har genomförts ett flertal experimentella studier på djur som har kunnat påvisa nedsatt salivutsöndringshastighet som en följd av läkemedelsbehandling. Men den subjektiva upplevelsen av xerostomi kan givetvis inte registreras hos djur och därför har det rått visst tvivel om sambandet mellan ändringar i salivutsöndring och den subjektiva upplevelsen av muntorrhet eller överflödig salivutsöndring [104, 120, 138–140, 148].

Det har rapporterats att friska individer inte upplever xerostomi förrän den ostimulerade utsöndringshastigheten har reducerats till 40–50 procent av den normala hastigheten [27]. Det är dessutom inte klarlagt om salivens sammansättning också påverkar patienternas subjektiva upplevelse av salivsekretionen. Det största problemet är dock att det saknas studier där salivens utsöndringshastighet och sammansättning har mätts både före och

**”Vid behandling av MISGD har många valt att pröva sig fram med olika metoder ...”**





efter det att den ordinerade behandlingen hade påbörjats. I tillägg finns det praktiskt taget ingen tillgänglig data angående den ostimulerade salivutsöndringshastigheten hos patienter innan de får behov av medicin. Det verkar som om det endast är i Sverige och Danmark som tandläkarstudenter undervisas i rutinmässig mätning av deras patienters salivsekretion. Denna praxis är mycket värdefull och vi rekommenderar å det starkaste andra länder att ta efter Sverige och Danmark.

Läkemedel kan också förorsaka andra orala biverkningar. Aliko et al [274] påpekar att även om det finns rapporter som knyter en brännande känsla i munslemhinnan och/eller dysgeusi till MISGD, finner inte detta samband stöd i objektiva iakttagelser. Enskilda artiklar (om än med moderat eller svag evidensgrad) nämner att candidos och karies kan vara associerat med användande av vissa läkemedel. Ingen av dessa studier har dock försökt att relatera fynden till substansens farmakodynamik, dess effekt på salivkörtlarna eller förekomsten av andra orala biverkningar [274]. Dawes et al [272] rapporterade att komponenter i saliven uppvisar egenskaper som hämmar bakterier, virus och svamp, vilket tyder på att saliven bidrar till att kontrollera oral mikrobiota och korrelerar hypofunktion av salivkörteln (SGH) till förekomsten av oral candidos. Sambandet mellan SGH, karies och candidos är välkänt och väldokumenterat, men har inte studerats i förbindelse med MISGD.

Denna artikel kan vara till hjälp för kliniker och forskare när de överväger om ett läkemedel de ordinerar eller undersöker kan leda till SGD eller xerostomi. En rad olika scenarier är möjliga:

- a) En kliniker måste avgöra vilka preparat på patientens medicinlista som kan ge upphov till biverkningar på salivkörteln. Klinikern kan göra följande:
  - i. Söka i tabell 2 och tabell 3 där läkemedlen är organiserade i alfabetisk ordning.
  - ii. Om läkemedlet i fråga inte finns med i tabellerna har det antagligen inte publicerats evidens för att det har salivkörtelbiverkningar.
  - iii. Om läkemedlet återfinns i tabellerna och man vill veta mer om medicineringstypen: sök i tabell 1 med hjälp av ATC-koderna som återfinns i kolumn 2 i tabell 2 och tabell 3. Dessa koder återfinns i den sista kolonnen i tabell 1 i alfabetisk och numerisk ordning.
- b) När klinikern ordinerar ett läkemedel och önskar bedöma preparatets möjliga salivkörtelbiverkningar rekommenderas ovanstående beslutssträd.
- c) Klinikern konsulteras av en medicinerad patient som klagat över till exempel muntorrhet, men kan inte finna något av patientens preparat i tabell 2 eller tabell 3. Det är dock troligt att läkemedel som inte står på listan också påverkar salivkörtlarna om de tillhör samma ATC-kategori på

någon nivå. En patient kan till exempel behandlas med ett medel mot fetma, såsom fenfluramin, amfepramon, mazindol, etilamfetamin, katin, klobenzorex, mefenorex eller lorcaserin. Samtliga dessa preparat tillhör gruppen centralt verkande antiobesitas-medel ATC Ao8AA [276] och har samma effekt som dexfenfluramin, vilket patienten inte tar men som tillhör samma kategori och återfinns i tabell 3. En sådan association kan förklara patientens symtom.

- d) Klinikern ska ordinera ett läkemedel till en patient som lider av Sjögrens syndrom eller som har fått strålterapi i huvud-halsregionen och vill undvika att försämra patientens xerostomi. Om det till exempel finns tecken som indikerar att det behövs ett muskelavslappnande medel, kan klinikern söka på ATC:s webbplats [277] under "muscle relaxants" och därefter korsreferera undergrupperna och tabell 1. På så sätt upptäcker man att "other centrally acting agents" kan medföra biverkningar på salivkörtlarna och klinikern kan välja ett preparat från en av de andra undergrupperna.
- e) En forskare vill veta om ett visst läkemedel har salivkörtelbiverkningar och hur hög evidensgraden för detta är.
  - i. Forskaren kan börja med att söka efter läkemedlet i tabell 1 under anatomiskt indikationsområde (första nivån), terapeutisk effekt (andra nivån), kemiska egenskaper (fjärde nivån) eller generiskt namn (femte nivån);
  - ii. Om man inte finner någon relevant kategori har det troligtvis inte publicerats evidens för att läkemedlet i fråga har några salivkörtelbiverkningar.
  - iii. Om läkemedelstypen står med fet stil på en av nivåerna kan man söka i tabell 2 efter ett av preparaten i denna kategori på femte nivån. I tabell 2 är läkemedlen listade i alfabetisk ordning och det finns information om bland annat antal och typ av publikationer och referenser.
  - iv. Om läkemedelstypen står där men inte i fet stil kan forskaren söka som i punkt iii men i tabell 3 i stället för tabell 2.

#### SLUTSATSER

De flesta studier har förlitat sig på patienternas eller försökspersonernas subjektiva uppfattning om huruvida de har för mycket eller för lite saliv i munnen. Vi måste därför dra slutsatsen att om ett stort antal läkemedels möjliga effekter på salivutsöndring ska utvärderas finns det ett behov av fler randomiserade kontrollerade studier som också använder sig av kvantitativa salivmätningar. Ostimulerad och stimulerad salivsekretionshastighet ska mätas hos patienter före och, med lämpliga intervaller, efter påbörjad behandling med läkemedlen i fråga. Utöver detta bör patienternas subjektiva symtom

**"Det verkar som om det endast är i Sverige och Danmark som tandläkarstudenter undervisas i rutinmässig mätning av deras patienters salivsekretion."**



**"... om ett stort antal läkemedels möjliga effekter på salivutsöndring ska utvärderas finns det ett behov av fler randomiserade kontrollerade studier som också använder sig av kvantitativa salivmätningar."**

också registreras som en funktion av tiden. För att uppnå bästa resultat bör studierna också mäta ändringar i salivens sammansättning då dessa ändringar kan vara av betydelse för associationen med SGD.

## MATERIAL OCH METOD

Gruppen som undersökte MISGD bestod av fem granskare (AA, RJ, NN, YS, och ALV), sex konsulter (erfarna experter inom områden relaterade till MISGD: DA, CD, JE, AMP, GP och ArV), en forskningsbibliotekarie, en gruppansvarig (AW), och två handledare från WWOM VI Steering Committee (SBJ och ARK). Denna översikt behandlar ett av de två MISGD-ämnen som gruppen undersökte – en uppdaterad klassifikation av mediciner som rapporterats orsaka objektiv salivkörteldysfunktion. Metoden byggde på policyer och riktlinjer framtagna av Task Force for WWOM IV [11] och av the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement [12], som anpassades till översikten i fråga.

### Steg 1: Avgränsningar

Den aktuella översikten behandlade följande sju forskningsfrågor:

Vilka mediciner har rapporterats inducera

1. SGD hos människor?
2. SGD hos djur?
3. xerostomi men *inte* SGD?
4. dregling men *inte* SGD?
5. xerostomirelaterade orala symtom (*inte* SGD), andra än överdriven torrhet/fuktighet?
6. xerostomi, men har ännu inte testats gällande induktion av SGD?
7. dregling, men har ännu inte testats gällande induktion av SGD?

### Steg 2: Urval av söktermer

Nyckelord och ämnesrubriker valdes för varje forskningsfråga, och dessa var:

- Q1. Medication/Drugs/Humans AND Salivary gland dysfunction, Xerostomia, Dry mouth, Reduced salivary flow rate, Hyposalivation, Sialorrhea, Drooling
- Q2. Medication/Drugs/Animals AND Salivary gland dysfunction, Reduced salivary flow rate, Hyposalivation, Drooling
- Q3. Medication/Drugs AND Xerostomia, Dry mouth, Hyposalivation AND NOT Salivary dysfunction
- Q4. Medication/Drugs AND Drooling/Sialorrhea/Hypersalivation/Ptyalism/Increased salivary flow rate AND NOT Salivary dysfunction
- Q5. Medication/Drugs AND Salivary glands/Saliva/Xerostomia/Dry mouth/Hyposalivation AND NOT Salivary gland dysfunction, Oral sensory complaints
- Q6. Medication/Drugs AND Salivary glands/Saliva/Xerostomia/Dry mouth/Hyposalivation

AND NOT Salivary gland dysfunction/Assessment

- Q7. Medication/Drugs AND Drooling/Sialorrhea/Hypersalivation/Ptyalism AND NOT Salivary gland dysfunction/Assessment

### Steg 3: Litteratursökning

Vår litteratursökning genomfördes under juni 2013 i databaserna PubMed, Embase och Web of Science och baserades på våra utvalda nyckelord och på ämnesrubriker när de kunde tillämpas. Sökningen var inte begränsad när det gällde tidsperiod, typ av publikation eller språk. Dessutom uppmuntrades gruppmedlemmarna att bidra med material som kunde vara av intresse som de funnit genom rekommendation eller manuell sökning. Litteratursökningen avslutades med en manuell sökning av referenslistan i de kvalificerade publikationerna, och efter uteslutning av dubletter återstod 3 867 för steg 4.

### Steg 4: Utvärdering och gallring av publikationer för att avgöra om de var kvalificerade för studien

Granskarna screenade självständigt, men under överseende av handledarna, samtliga 3 867 publikationer. Publikationerna behölls för vidare analys eller uteslöts då de saknade relevans för forskningsfrågorna. 269 artiklar bedömdes som relevanta för de nämnda ämnena.

### Steg 5: Urval av artiklar för studietyp, relevans och evidensgrad

Detta steg inleddes med en kalibrering av granskarna för att försäkra sig om att de använde sig av liknande standard när de genomförde sina översikter. Artiklarna delades sedan upp mellan granskarna som analyserade publikationstitlar, abstrakt samt material och metodsektionerna för att fastställa centrala parametrar.

Inklusions- och exkluderingsskriterier för läkemedel:

1. Specifika läkemedel för vilka MISGD har rapporterats inkluderas.
2. Grupper av läkemedel och kombinationer av två eller fler läkemedel där den individuella MISGD som varje läkemedel i gruppen eller kombinationen associeras med inte specificerats uteslöts ur studien.
3. Substanser som rapporterats inducera SGD och som används i terapeutiska aspekter av SGD uteslöts. Det innebar att parasymptomimetika (till exempel pilokarpin och cevimeline) och antikoagulantier (till exempel fysiostigmin och neostigmin) som används för att stimulera salivflödet hos individer som upplever muntorrhet inte inkluderas.
4. Läkemedel som var under utveckling och inte fanns tillgängliga på marknaden när denna artikel skrevs, eller som senare togs bort från marknaden, exkluderas också ifrån studien.



Sedan graderades de kvarvarande artiklarna baserat på följande bedömning:

1. Grad av relevans.  
Nivå A: Studie angående MISGD eller xerostomi.  
Nivå B: Studie angående läkemedels skadliga effekter.
2. Metodens styrka.  
Nivå 1: Som regel metaanalyser, systematiska översikter och randomiserade kontrollerade studier (RCT).  
Nivå 2: Som regel obliktade studier, observationsstudier, djurstudier och epidemiologiska studier.  
Nivå 3: Som regel narrativa översikter och textböcker.

Det bör också noteras att i tillägg till typ av studie (RTC, översikt et cetera) bedömdes även studiens design och prestation när en studie tilldelades en evidensgrad. Således tilldelades artiklarna poäng enligt en sjunkande skala av evidensnivå:

A1 > B1 > A2 > B2 > A3 > B3

#### Steg 6: Djupanalys

Detta steg baserades på experternas tolkning av evidens. Under handledning av gruppansvarig och konsulenterna CD och JE screenade granskare RJ de kvarvarande 332 utvalda publikationerna genom att läsa hela texten i full-text. Detta resulterade i att ytterligare 63 artiklar uteslöts på grunder som att de bedömdes att MISGD och xerostomi var bieffekter av mindre vikt. Efter detta kvarstod 269 artiklar att djupanalysera. Se figur I för en beskrivning av arbetsprocessen och fördelningen av de utvalda artiklarna enligt de poäng de tilldelats för sin evidensnivå.

Steg 6 resulterade i tre listor av läkemedel:

1. 56 läkemedel med hög evidensnivå som citerades i artiklar med bedömning A1, B1.
2. 50 läkemedel med moderat evidensnivå som citerades i artiklar med bedömning A2, B2 men inte A1, B1.
3. 48 läkemedel med svag evidensnivå som citerades i artiklar med bedömning som inte var högre än A3, B3.

#### TACK

Författarna tackar följande organisationer, individer och företag som villkorslöst har bidragit ekonomiskt till WWOM VI: American Academy of Oral Medicine, European Association of Oral Medicine, anonyma gåvor från patienter behandlade av Dr David Sirois, New York University, College of Dentistry, Biocosmetics, Elsevier, Johnson and Johnson, The Oral Cancer Foundation och Unilever. Författarna, inklusive utvalda medlemmar av WWOM VI Steering Committee, önskar att uttrycka sin stora tacksamhet för möjligheten att samarbeta med hela WWOM VI Steering Committee under

de senaste tre åren. Steering Committee tillhåll höll både det konceptuella ramverk och det logistiska stöd som krävdes för att organisera WWOM VI Conference i april 2014 i Orlando, Florida, USA. Kommittén bidrog också med vetenskaplig och redaktionell kritik av detta manus. Samtliga medlemmar av Steering Committee följer här i alfabetisk ordning: Martin S Greenberg (USA), Timothy A Hodgson (Storbritannien), Siri Beier Jensen (Danmark), A Ross Kerr (USA), Peter B Lockhart (USA), Giovanni Lodi (Italien), Douglas E Peterson (USA) och David Wray (Storbritannien och Dubai).

#### ENGLISH SUMMARY

*A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia and subjective sialorrhea: A systematic review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI.*

Andy Wolff, Revan Kumar Joshi, Jörgen Ekström, Doron Aframian, Anne Marie Lynge Pedersen, Gordon Proctor, Nagamani Narayana, Alessandro Villa, Ying Wai Sia, Ardita Aliko, Richard McGowan, Ross Kerr, Siri Beier Jensen, Arjan Vissink and Colin Dawes.

*Tandläkartidningen 2018; 110 (2): 56–66*

**Background** – Medication-induced salivary gland dysfunction (MISGD), xerostomia (sensation of oral dryness) and subjective sialorrhea cause significant morbidity and impair quality of life. However, evidence-based lists of medications that cause these disorders do not exist.

**Objective** – To compile a list of medications affecting salivary gland function and inducing xerostomia or subjective sialorrhea.

**Data Sources** – Electronic databases were searched for relevant articles published until June 2013.

**Data Synthesis** – A total of 269 papers out of a total of 3867 screened records had an acceptable degree of relevance, quality of methodology and strength of evidence. We found 56 chemical substances, with a higher level of evidence and 50 with a moderate level of evidence, linked to causing the above mentioned disorders. At the first level of the Anatomical Therapeutic Chemical classification system (ATC), 9 out of 14 anatomical groups were represented, mainly the alimentary, cardiovascular, genitourinary, nervous and respiratory systems. Management strategies included substitution or discontinuation of medications whenever possible, oral or systemic therapy with sialogogues, administration of saliva substitutes, and use of electro-stimulating devices.

**Limitations** – While xerostomia was a commonly reported outcome, objectively measured salivary flow rate was rarely stated. Moreover, xerostomia was mostly assessed as an adverse effect rather than the primary outcome of medication use. This study may not include some medications that could cause xerostomia when given in conjunction with others or for which xerostomia, as an adverse reaction,



**Denna artikel** publicerades i Tandlägebladet 2017; 121(10): 840–60, och ursprungligen i Drugs in R&D 2017; 17: 1–28.

has not been reported in the literature or could not be detected in our search.

**Conclusions** – A comprehensive list of medications having documented effects on salivary gland function or symptoms was compiled, which may assist

practitioners in assessing patients who complain of dry mouth while taking medications. The list may also prove useful for anticipating adverse effects and help practitioners to consider alternative medications. ●

## Referenser

- Smith RG, Burtner AP. Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. *Spec Care Dentist* 1994; 14: 96–102.
- Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth – 2<sup>nd</sup> edition. *Gerodontology* 1997; 14: 33–47.
- Sreebny LM. The causes of dry mouth: a broad panoply. In: Sreebny LM, Vissink A, eds. *Dry mouth, the malevolent symptom: a clinical guide*. Ames, IA: Wiley-Blackwell, 2010; 103–22.
- Wolff A, Stahl B. Reference guide to xerogenic drugs in Israel. *J Israel Dent Assoc* 1999; 16: 51–76.
- Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 2003; 9: 165–76.
- Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 221–39.
- Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B et al. Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol* 2011; 39: 276–88.
- Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B et al. Associations between labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol* 2010; 38: 422–35.
- Nguyen CT, MacEntee MI, Mintzes B et al. Information for physicians and pharmacists about drugs that might cause dry mouth: A study of monographs and published literature. *Drugs Aging* 2014; 31: 55–65.
- Lynge Pedersen AM, Nauntofte B, Smidt D et al. Oral mucosal lesions in older people: relation to salivary secretion, systemic diseases and medications. *Oral Dis* 2015; 21: 721–9.
- Baccaglini I, Brennan MT, Lockhart PB et al. World Workshop on Oral Medicine IV. Process and methodology for systematic review and developing management recommendations. Reference manual for management recommendations writing committees. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(Suppl S3): e1–19.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 264–9.
- Eviö S, Tarkkila L, Sorsa T et al. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on saliva, periodontal conditions and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in women with osteoporosis. *Oral Dis* 2006; 12: 187–93.
- Närhi TO, Meurman JH, Ainamo A. Xerostomia and hyposalivation: causes, consequences and treatment in the elderly. *Drugs Aging* 1999; 15: 103–16.
- Pawar PS, Woo DA. Extrapyramidal symptoms with concomitant use of amitriptyline and amiodarone in an elderly patient. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8: 595–8.
- Rani PU, Naidu MU, Prasad VB et al. An evaluation of antidepressants in rheumatic pain conditions. *Anesth Analg* 1996; 83: 371–5.
- Sauer H, Huppertz-Helmhold S, Dierkes W. Efficacy and safety of venlafaxine ER vs. amitriptyline ER in patients with major depression of moderate severity. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 169–75.
- Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 (Supp 4): 37–45.
- Nagata E. Antidepressants in migraine prophylaxis. *Brain Nerve* 2009; 61: 1131–4.
- Jain T, Bhandari A, Ram V et al. Drug interactions and adverse drug reactions in hospitalized psychiatric patients: A critical element in providing safe medication use. *German J Psychiatry* 2011; 14: 26–34.
- Biederman J, Mick E, Spencer T et al. An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectr* 2007; 12: 683–9.
- Fountoulakis KN, Vieta E. Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder: A systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2009; 8: 16.
- Tramontina S, Zeni CP, Pheula GF et al. Aripiprazole in juvenile bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: An open clinical trial. *CNS Spectr* 2007; 12: 758–62.
- Veselinović T, Schorn H, Vernaleken I et al. Effects of antipsychotic treatment on psychopathology and motor symptoms. A placebo-controlled study in healthy volunteers. *Psychopharmacol* 2011; 218: 733–48.
- Hewer RD, Jones PM, Thomas PS et al. A prospective study of atropine premedication in flexible bronchoscopy. *Aust N Z J Med* 2000; 30: 466–9.
- Diamond JP. Systemic adverse effects of topical ophthalmic agents. Implications for older patients. *Drugs Aging* 1997; 11: 352–60.
- Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 1987; 66 (Spec Issue): 648–53.
- Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 140–75.
- Nederfors T, Nauntofte B, Twetman S. Effects of furosemide and bendroflumethiazide on saliva flow rate and composition. *Arch Oral Biol* 2004; 49: 507–13.
- Fang P, Hu JH, Cheng ZG et al. Efficacy and safety of bevacizumab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review of phase II trials. *PLoS One* 2012; 7: e49717.
- Walters TR. Development and use of brimonidine in treating acute and chronic elevations of intraocular pressure: a review of safety, efficacy, dose response, and dosing studies. *Surv Ophthalmol* 1996; 41 (Suppl 1): S19–26.
- Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT et al. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled, randomized, multicenter clinical trial. *Chronic Brimonidine Study Group. Arch Ophthalmol* 1997; 115: 847–52.
- Gordon A, Callaghan D, Spink D et al. Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clin Ther* 2010; 32: 844–60.
- Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009 Apr 15: CD006532.
- Graham J, Coghill D. Adverse drug effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2008; 22: 213–37.
- Hewett K, Chrzanowski W, Schmitz M et al. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 531–8.
- Jafarinia M, Mohammadi MR, Modabbernia A et al. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Randomized double-blind study. *Hum Psychopharmacol* 2012; 27: 411–8.
- Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 595–605.
- James WA, Lippmann S. Bupropion: overview and prescribing guidelines in depression. *South Med J* 1991; 84: 222–4.
- Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001; 57: 1583–8.

**Fullständig referenslista** kan rekvideras hos korresponderande författare, Anne Marie Lynge Pedersen (e-post: [amlp@sund.ku.dk](mailto:amlp@sund.ku.dk)).





Här presenteras tabellerna 2, 3 och 4, som inte finns med i pappersversionen av denna artikel.

**Tabell 2. Läkemedel som med hög evidensgrad rapporterats förorsaka xerostomi, salivkörtelhypofunktion (SGH) eller hypersalivation.**

Läkemedel	ATC-kod	Verkningsområde och verkningsmekanism	Antal citeringar gällande:										Totalt antal publikationer	Referensnummer	
			Muntorrhet	Hyper-salivation		Antalkällor för varje evidensnivå									
				Xero-stomi	SGH	Sub-jek-tivt	Ob-jek-tivt	A1	B1	A2	B2	A3			B3
<b>Alendronsyra</b> <i>Antibenesorberande verkan</i>	M05BA04	bisfosfonat – hämmar osteoklastisk benresorption	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	13	
<b>Amiripitylin</b> <i>Antidepressivum</i>	N06AA09	icke-selektiv 5-HT/NE återupptagshämmare, antimuskarin	5	1	0	0	0	1	0	3	1	1	6	14–19	
<b>Aripiprazol</b> <i>Atypisk antipsykotikum</i>	N05AX12	dopaminstabilisator; partiell dopamin (D2) & 5-HT1A agonist, 5-HT2A antagonist	5	0	0	0	0	1	0	4	0	0	5	20–24	
<b>Atropin</b> <i>Mag- och tarmsjukdom/mydriatikum</i>	A03BA01, S01FA01	antimuskarin	3	2	0	0	0	1	1	0	1	1	4	14, 25–27	
<b>Baclofen</b> <i>Muskelavslappnande (centralt verkande)</i>	M03BX01	GABA agonist – reducerar utsöndring av excitatorisk glutamat	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	28	
<b>Bendroflumetiazid</b> <i>Svagt diuretikum</i>	C03AA01	hämmar reabsorption av NaCl i nefronets distala tubuli	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	29	
<b>Bevacizumab</b> <i>Antineoplastikum</i>	L01XC07	monoklonal antikropp – hämmar vaskulär proliferation och tumörväxt	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	30	
<b>Brimonidin</b> <i>Antiglaukummedel</i>	S01EA05	α <sub>2</sub> -adrenerg agonist	3	0	0	0	0	1	0	0	1	1	3	26, 31, 32	
<b>Buprenorfin</b> <i>Opioidanalgetikum</i>	N02AE01, N07BC01	blandad receptorpåverkan; κ-opioidantagonist och partiell μ-opioid agonist	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	33	
<b>Bupropion</b> <i>Antidepressivum</i>	N06AX12	NE/dopamin återupptagshämmare	12	0	0	0	0	5	0	3	0	4	12	34–45	
<b>Butorfanol</b> <i>Opioidanalgetikum</i>	N02AF01QR05A90	blandad receptorpåverkan; κ-agonist och μ-antagonist	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	46	
<b>Citalopram</b> <i>Antidepressivum</i>	N06AB04	selektiv 5-HT återupptagshämmare	3	0	0	0	0	1	1	1	0	0	3	34, 48, 49	
<b>Klonidin</b> <i>Antihypertensivum/antimigrän</i>	C02AC01, N02CX02	α <sub>2</sub> -adrenerg agonist	0	1	0	0	0	1	0	0	1	4	6	14, 50–54	
<b>Klozapin</b> <i>Atypisk antipsykotikum</i>	N05AH02	dopaminantagonist, partiell 5-HT & partiell muskarin (M1) agonist, muskarin (M3) antagonist & α <sub>1</sub> -adrenerg antagonist	2	0	0	7	3	2	1	2	1	0	9	55–63 (57 och 62 är djurförsök)	
<b>Cyklobensaprin</b> <i>Muskelavslappnande (centralt verkande)</i>	M03BX08	histamin (H1) & muskarin antagonist	4	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	64–66	
<b>Dexmethyfenidat</b> <i>Psykostimulerande (ADHD)</i>	N06BA11	indirekt sympatomimetika & NE/dopaminåterupptagshämmare	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	67	
<b>Dimebon</b> <i>Antidemens</i>	ND	okänd verkningsmekanism – föreslaget histamin (H1) & 5-HT antagonist	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	68	
<b>Doxylamin</b> <i>Hypnotikum</i>	R06AA09	antihistamin; histamin (H1) & muskarin antagonist	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	69	





Läkemedel		Antal citeringar gällande:												Referensnummer	
		ATC-kod	Verkningsområde och verkningsmekanism	Muntorrhet		Hyper-salivation		Antal källor för varje evidensnivå							Totalt antal publikationer
				Xerostomi	SGH	Subjekt-tvt	Objekt-tvt	A1	B1	A2	B2	A3	B3		
Duloxetin Antidepressivum	N06AX21	5-HT/NE återupptagshämmare	19	0	0	0	0	1	0	10	0	8	19	34, 70–87	
Escitalopram Antidepressivum	N06AB10	selektiv 5-HT återupptagshämmare	4	0	0	0	0	1	0	2	0	1	4	34, 84, 88, 89	
Fentermin Apttthämmare	A08AA01	frigör NE och i mindre grad dopamin & 5-HT	3	0	0	0	0	2	0	1	0	0	3	146–148	
Fluoxetin Antidepressivum	N06AB03	selektiv 5-HT återupptagshämmare	9	1	0	0	0	2	1	3	0	3	9	17, 34, 48, 90–95	
Furosemid Starkt diuretikum	C03CA01	hämmar NaCl reabsorption i Henles ascenderande slynga	2	3	0	0	0	2	0	0	1	0	3	14, 29, 96	
Gabapentin Antikonvulsivum	N03AX12	föreslagna verkningsmekanismer stimulerar GABA syntes & CABA utsöndring	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	97	
Imidafenacin Urologikum – hämmar urinblåseaktivitet	ND	antimuskarin	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	98	
Imipramin Antidepressivum	N06AA02	5-HT/NE återupptagshämmare, antagonist till histamin (H1), 5-HT, muskarin och α <sub>1</sub> -adrenerga receptorer	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	99, 100	
Klorpromazin Antipsykotikum	N05AA01	antagonist till dopamin, 5-HT, histamin (H1), muskarin & α <sub>1,2</sub> -adrenerga receptorer	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	47	
Lisdexanfetamin Psykostimulerande (ADHD)	N06BA12	5-HT /NE återupptagshämmare	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	101, 102	
Litium Antipsykotikum	N05AN01	humörstabiliserande; hämmar dopamin/NE frigörelse & intracellulär Ca <sup>2+</sup> -mobilisering	2	0	0	0	0	1	0	1	1	1	4	103–106 (104 är ett djur-försök)	
Loxapin Antipsykotikum	N05AH01	dopamin/5-HT antagonist	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	107	
Metylfenidat Psykostimulerande (ADHD)	N06BA04	indirekt sympatomimetika, frisättning av dopamin, & NE/5-HT återupptagshämmare	5	0	0	0	0	2	0	2	0	1	5	37, 108–111	
Nortriptylin Antidepressivum	N06AA10	NE återupptagshämmare, antagonist till histamin (H1), 5-HT, α <sub>1</sub> -adrenerg & muskarin	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	97, 112	
Olanzapin Atypisk antipsykotikum	N05AH03	antagonist till dopamin, 5-HT, histamin, muskarin & α <sub>1</sub> -adrenerg	10	0	0	1	0	4	1	5	0	1	11	20, 56, 113–121 (120 är ett djurförsök)	





Antal citeringar gällande:															
Läkemedel	ATC-kod	Verkningsområde och verkningsmekanism	Muntorrhet	Hyper-salivation	Antalkällor för varje evidensnivå								Totalt antal publikationer	Referens-nummer	
					Xerostomi	SGH	Subjektivt	Objektivt	A1	B1	A2	B2			A3
<b>Oxybutynin</b> Urologikum – nedsätter urinblåseaktivitet	G04BD04	antimuskarin	20	3	0	0	0	0	7	0	10	0	4	21	122–142 (138–140 är djurförsök)
<b>Paliperidon</b> Atypisk antipsykotikum	N05AX13	antagonist till dopamin, 5-HT, $\alpha_{1,2}$ -adrenerg & histamin	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	143, 144
<b>Paroxetin</b> Antidepressivum	N06AB05	5-återupptagshämmare	3	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	3	34, 41, 145
<b>Perfenazin</b> Antipsykotikum	N05AB03	antagonist till 5-HT, dopamin, histamin (H1), muskarin och $\alpha_1$ -adrenerga receptorer	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	113
<b>Propantelin</b> Antiperistaltikum/spasmolytikum	A03AB05	antimuskarin	2	1	0	0	0	0	2	0	0	1	0	3	14, 129, 133
<b>Propiverin</b> Urologikum – nedsätter urinblåseaktivitet	G04BD06	antimuskarin	5	1	0	0	0	0	1	0	2	1	2	6	98, 127, 129, 133, 134, 149 (149 är ett djurförsök)
<b>Quetiapin</b> Atypisk antipsykotikum	N05AH04	dopamin, 5-HT, $\alpha_{1,2}$ -adrenerg & histamin (H1) antagonist	14	0	2	0	0	0	12	0	1	0	1	14	103, 113, 116, 144, 150–159
<b>Reboxetin</b> Antidepressivum	N06AX18	NE återupptagshämmare, antimuskarin	5	0	0	0	0	0	1	0	2	0	2	5	85, 160–163
<b>Risperidon</b> Antipsykotikum	N05AX08	antagonist till dopamin, serotonin, histamin (H1) & $\alpha_{1,2}$ -adrenerga receptorer	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	2	113, 164
<b>Rotigotin</b> Anti-Parkinson	N04BC09	dopamin & 5-HT agonist, $\alpha_2$ -adrenerg antagonist	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	165, 166
<b>Sertralín</b> Antidepressivum	N06AB06	5-HT återupptagshämmare	4	1	0	0	0	0	2	1	0	0	1	4	34, 48, 93, 95
<b>Sibutramin</b> Antidepressivum	A08AA10	återupptagshämmare av NE/5-HT/dopamin	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	169, 170
<b>Skopolamin</b> Medel mot illamående/sedativum/mag- och tarmsymtom	A04AD01, N05CM05 A03BB01	muskarin antagonist	2	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	3	14, 167, 168
<b>Solifenacin</b> Urologikum – nedsätter urinblåseaktivitet	G04BD08	antimuskarin	9	2	0	0	0	0	2	0	5	4	0	11	133, 134, 137, 138, 139, 171–176
<b>Tesofensin</b> Aptithämmare	ND	NE/5-HT/dopamin återupptagshämmare	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	177





Läkemedel		Antal citeringar gällande:													Totalt antal publikationer	Referensnummer
		Muntorrhet				Hyper-salivation		Antalkällor för varje evidensnivå								
		Xerostomi	SGH	Subjekt-tv	Objekt-tv	A1	B1	A2	B2	A3	B3					
ATC-kod	Verkningsområde och verkningsmekanism	C07AA06	icke-selektiv $\beta$ -adrenerg antagonist	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	32	
		R03BB04	förebygger bronkkonstriktion – antimuskarin	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	178, 179	
		G04BD07	antimuskarin	19	2	0	0	0	4	1	10	1	3	19	124, 128, 129, 133–135, 138, 142, 180–191 (190 är ett djuret försök)	

NE = noradrenalin; 5-HT = 5-hydroxytryptamin (serotonin); GABA = gamma-aminosmörnsyra; ND = inte bestämt

Tabell 3. Läkemedel som med moderat evidensgrad rapporterats förorsaka xerostomi, salivkörtelhypofunktion eller hypersalivation.

Läkemedel	ATC-kod	Verkningsområde och verkningsmekanism	Antal citeringar gällande:										Totalt antal publika- tioner	Referens- nummer
			Muntorrhet		Hyper- salivation		Antal källor för varje evidensgrad							
			Xero- stomi	SGH	Sub- jek- tivt	Ob- jek- tivt	A2	B2	A3	B3				
<b>Amisulprid</b> <i>Atypisk antipsykotikum</i>	N05AL05	antagonist till dopamin & 5-HT	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	2	157,203 (203 är ett djurförsök)
<b>Asenapin</b> <i>Atypisk antipsykotikum</i>	N05AH05	antagonist till dopamin, 5-HT, histamin (H1) & α <sub>1,2</sub> -adrenerga receptorer	2	0	0	0	0	1	0	1	0	1	2	115, 204
<b>Atenolol</b> <i>Antihypertensivum/antiarytmikum</i>	C07AB03	β <sub>1</sub> -adrenerg antagonist	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	205
<b>Azelastin</b> <i>Antiallergikum</i>	R01AC03	histamin (H1) antagonist	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	206
<b>Cetirizin</b> <i>Antiallergikum</i>	R06AE07	histamin (H1) antagonist	2	0	0	0	0	1	0	1	0	1	2	206, 207
<b>Klobazam</b> <i>Anxiolytikum/antikonvulsivum</i>	N05BA09	bensodiazepin – främjar påverkan av GABA på receptorer	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	208
<b>Darifenacin</b> <i>Urologikum – nedsätter urinblåseaktivitet</i>	G04BD10	antimuskarin	5	1	0	0	1	2	0	3	6			133–135, 137, 138, 171
<b>Desipramin</b> <i>Antidepressivum</i>	N06AA01	föredragen NE-återupptagshämmare	2	0	0	0	1	1	0	0	2			91, 209 (209 är ett djurförsök)
<b>Desloratadin</b> <i>Antiallergikum/klådstillande</i>	R06AX27	histamin (H1)-antagonist, antimuskarin	2	0	0	0	0	1	0	1	0	1	2	210, 211
<b>Desvenlafaxin</b> <i>Antidepressivum</i>	N06AX23	5-HT & NE återupptagshämmare	5	0	0	0	0	3	0	2	5			52, 212–215
<b>Dexfenfluramin</b> <i>Aptithämmare</i>	A08AA04	friger 5-HT	2	0	0	0	0	1	0	1	0	1	2	216, 217
<b>Dexmedetomidin</b> <i>Hypnotikum-sedativum</i>	N05CM18	α <sub>2</sub> -adrenerg agonist	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	218
<b>Didanosin</b> <i>Antiviral (HIV-1 terapi)</i>	J05AF02	nukleosidanalog omvänt transkriptas-hämmare	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	219
<b>Dihydrokodein</b> <i>Opioid-analgetikum</i>	N02AA08	svag agonist för μ-opioid receptor	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	220
<b>Dosulepin</b> <i>Antidepressivum</i>	N06AA16	icke-selektiv 5-HT/NE återupptagshämmare, antimuskarin, anti-histamin (H1)	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	221
<b>Doxepin</b> <i>Antidepressivum</i>	N06AA12	icke-selektiv 5-HT/NE återupptagshämmare, antimuskarin, anti-histamin (H1), α <sub>1</sub> -adrenerg receptor antagonist	2	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	92
<b>Ebastin</b> <i>Antiallergikum/klådstillande</i>	R06AX22	histamin (H1) antagonist	2	0	0	0	0	3	0	0	3	0	3	222–224
<b>Enalapril</b> <i>Antihypertensivum</i>	C09AA02	angiotensin-converting enzyme(ACE)-hämmare	2	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	205



Läkemedel	ATC-kod	Verkningsområde och verkningsmekanism	Antal citeringar gällande:										Referens-nummer
			Muntorrhet	Hyper-salivation		Antalkällor för varje evidensgrad						Totalt antal publikationer	
				Xero-stomi	SGH	Sub-jek-tivt	Ob-jek-tivt	A2	B2	A3	B3		
<b>Eszopiklon</b> Hypnotikum-sedativum	N05CF04	främjande verkan av GABA på receptorer	3	0	0	0	0	0	1	0	2	3	225–227
<b>Etravirin</b> Antiviralt (HIV-1 terapi)	J05AG04	icke-nukleosidanalog omvänt transkriptas-hämmare	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	219
<b>Fentanyl</b> Opioid-analgetikum	N01AH01, N02AB03	stark $\mu$ -opioid receptor agonist	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	218
<b>Fesoterodin</b> Urologikum – nedsätter urinblåseaktivitet	G04BD11	antimuskarina	4	0	0	0	0	0	3	0	1	4	181, 183, 228–230
<b>Haloperidol</b> Antipsykotikum	N05AD01	antagonist till dopamin, 5-HT, histamin (H1), muskarin & $\alpha_{1,2,3}$ -adrenergareceptorer	2	0	1	0	0	2	0	0	0	2	24, 119
<b>Hyoscyamin</b> Antiperistaltikum/Spasmolytikum	A03BA03	antimuskarina	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	231
<b>Isradipin</b> Antihypertensivum	C08CA03	kalciumkanalblockerare – arteriell vasodilator	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	205
<b>Lamivudin</b> Antiviralt (HIV, hepatitis B)	J05AF05	nukleosidanalog omvänt transkriptas-hämmare	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	219
<b>Levocetirizin</b> Antiallergikum	R06AE09	histamin (H1) receptor antagonist	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	232
<b>Lisinopril</b> Antihypertensivum	C09AA03	angiotensin-converting enzyme (ACE)-hämmare	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	233
<b>Lurasidon</b> Antipsykotikum	N05AE05	5-HT/dopamin antagonist, $\alpha_1$ -adrenerg receptor antagonist, partiell 5-HT <sub>7</sub> -agonist	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	234
<b>Maravirok</b> Antiviralt	J05AX09	förebygger intrusion av HIV i cellerna	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	219
<b>Methyldopa</b> Antihypertensivum	C02AB01	falsk transmittor; syntes av det mindre potenta $\alpha$ -methyl-NE i stället för NE	2	0	1	0	0	0	1	0	1	2	50, 53
<b>Metoprolol</b> Antihypertensivum/Antiarytmikum	C07AB02	$\beta_1$ -adrenerg receptor antagonist	1	1	0	0	0	0	1	1	0	2	14, 235
<b>Mexiletin</b> Antiarytmikum	C01BB02	natriumkanalb blockerare	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	236
<b>Morfin</b> Opioid-analgetikum	N02AA01	stark agonist på $\mu$ -receptoren	2	0	0	0	0	0	2	0	0	2	237, 238
<b>Naltrexon</b> Behandling av alkoholism	N07BB04	opioid receptor antagonist	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	239
<b>Natriumvalproat</b> Antikonvulsivum	N03AG01	reducerar nervexcitabilitet genom hämning av infiltration av natriumioner	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	114



Läkemedel	ATC-kod	Verkningsområde och verkningsmekanism	Antal citeringar gällande:										Referens-nummer
			Muntorrhet	Hyper-salivation		Antalkällor för varje evidensgrad						Totalt antal publikationer	
				Xerostomi	SGH	Sub-jek-tivt	Ob-jek-tivt	A2	B2	A3	B3		
<b>Nevirapin</b> <i>Antiviralt (HIV-1)</i>	J05AG01	icke-nukleosidanalog omvänt transkriptas-hämmare	1	0	0	0	1	0	0	0	1	219	
<b>Nikotin</b> <i>För att sluta röka</i>	N07BA01	agonist till nikotinreceptorer	2	0	0	0	0	2	0	0	2	240, 241	
<b>Orlistat</b> <i>Antibesitiasmedel</i>	A08AB01	hämmar lipas som bryter ner triglycerider från kosten	1	0	0	0	0	1	0	0	1	169	
<b>Pregabalin</b> <i>Antikonvulsivum via non-GABAerge mekanismer</i>	N03AX16	reducerar frisättning av transmittor	3	0	0	0	0	1	0	2	3	242–244	
<b>Raltegravir</b> <i>Antiviralt (HIV-1)</i>	J05AX08	förhindrar integration av virus DNA i värdkromosomer	1	0	0	0	1	0	0	0	1	219	
<b>Saquinavir</b> <i>Antiviralt</i>	J05AE01	HIV protease-hämmare	1	0	0	0	1	0	0	0	1	219	
<b>Sertindol</b> <i>Antipsykotikum</i>	N05AE03	antagonist till dopamin, 5-HT och $\alpha_1$ -adrenergareceptorer	2	0	0	0	0	1	0	1	2	245, 246	
<b>Tapentadol</b> <i>Opioid-analgetikum</i>	N02AX06	svag $\mu$ -opioid antagonist och neuron NE-återupptagshämmare	1	0	0	0	0	1	0	0	1	247	
<b>Terazosin</b> <i>Urologikum/antihypertensivum</i>	G04CA03	$\alpha_1$ -adrenerg receptor antagonist	1	0	0	0	0	1	0	0	1	248	
<b>Tizanidin</b> <i>Mot muskelspasmer</i>	M03BX02	friger GABA från ryggmärgens inhibitoriska interneuroner, dessutom svag $\alpha_2$ -adrenerg agonist	2	0	0	0	2	0	0	0	2	28, 249	
<b>Tolvaptan</b> <i>Diuretikum</i>	C03XA01	vasopressin V2 receptor antagonist, som förebygger effekten av det antidiuretiska hormonet (ADH)	1	0	0	0	0	1	0	0	1	250	
<b>Tramadol</b> <i>Opioid-analgetikum</i>	N02AX02	svag $\mu$ -opioid receptor agonist och NE/5-HT återupptagshämmare	1	0	0	0	0	1	0	0	1	237	
<b>Trosipium</b> <i>Urologikum – nedsätter urinblåseaktivitet</i>	G04BD09	muskarin receptor antagonist	4	0	0	0	0	2	0	2	4	128, 132, 133, 137	
<b>Zopiclon</b> <i>Hypnotikum</i>	N05CF01	non-benzodiazepin – främjar effekten av GABA på receptorer	1	0	0	0	0	1	0	0	1	251	

NE = noradrenalin; 5-HT = 5-hydroxytryptamin (serotonin); GABA = gamma-aminosmörsyra; ACE = angiotensin-converting enzyme



**Tabell 4.** Läkemedel som med låg evidensgrad rapporterats förorsaka xerostomi, salivkörtelhypofunktion (SGH) eller hypersalivation.

Läkemedel	Antal citeringar gällande:				Antal källor för varje evidensgrad		Totalt antal publikationer	Referenser
	Muntorrhet		Hypersalivation					
	Xerostomi	SGH	Subjektiv	Objektiv	A3	B3		
amilorid	0	1	0	0	1	0	1	14
apraclonidin	1	0	0	0	0	1	1	26
asimadolin	1	0	0	0	0	1	1	252
atomoxetin	1	0	0	0	0	1	1	253
biperiden	1	1	0	0	1	0	1	14
cisplatin	1	0	0	0	0	1	1	255
klomipramin	3	0	0	0	0	3	3	90, 95, 145
cyklotiazid	0	1	0	0	1	0	1	14
cytisin	1	0	0	0	0	1	1	256
diltiazem	0	1	0	0	1	0	1	14
dimenhydrinat	2	0	0	0	0	2	2	167, 254
difenhydramin	1	0	0	0	0	1	1	254
disopyramide	1	0	0	0	1	0	1	14
fenelzin	1	0	0	0	0	1	1	113
feniramin	0	1	0	0	0	1	1	254
flupirtin	1	0	0	0	0	1	1	257
granisetron	1	0	0	0	0	1	1	258
guanfacin	2	0	0	0	0	2	2	53, 259
interleukin-2a	0	1	0	0	1	0	1	14
ipratropium	1	0	0	0	0	1	1	260
klorfeniramin	1	0	0	0	0	1	1	254
klorprotixen	0	1	0	0	1	0	1	14
levomepromazin	0	1	0	0	1	0	1	14
maprotilin	1	1	0	0	1	0	1	14
mazindol	1	0	0	0	0	1	1	100
melperon	0	1	0	0	1	0	1	14
mepyramin	1	0	0	0	0	1	1	254
metiamid	0	1	0	0	1	0	1	14
milnacipran	3	0	0	0	0	3	3	85, 261, 262
mirtazapin	2	0	0	0	0	2	2	18, 263
moklobemid	1	0	0	0	0	1	1	112
modafinil	2	0	0	0	0	2	2	90, 264
mosaprid	1	0	0	0	0	1	1	265
moxifloxacin	1	0	0	0	0	1	1	266
moxonidin	3	0	0	0	0	3	3	50, 53, 267
nefazodon	2	0	0	0	0	2	2	268, 269
oxitropium	1	0	0	0	0	1	1	260
perindopril	1	0	0	0	0	1	1	270
petidin	0	1	0	0	1	0	1	14
promazin	1	0	0	0	0	1	1	157







Läkemedel	Antal citeringar gällande:				Antal källor för varje evidensgrad		Totalt antal publikationer	Referenser
	Muntorrhet		Hypersalivation					
	Xerostomi	SGH	Subjektiv	Objektiv	A3	B3		
protriptylin	2	0	0	0	0	2	2	90,100
pseudoefedrin	1	0	0	0	0	1	1	207
rilmenidin	2	0	0	0	0	2	2	53,266
selegilin	1	1	0	0	1	1	2	14,112
tioridazin	2	1	0	0	1	0	1	14
tianeptin	1	0	0	0	1	0	1	271
triprolidin	1	0	0	0	0	1	1	254
zimeldin	0	1	0	0	1	0	1	14